

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 021

综 述

神经病理性疼痛的研究进展

邵仪, 蓝心, 陈运溢综述 史静审校



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060220); 贵州省科技厅基础研究计划(ZK[2023]一般390)

作者单位: 550000 贵阳, 贵州医科大学麻醉学院(邵仪、蓝心、陈运溢); 贵州医科大学附属医院麻醉科(史静)

通信作者: 史静, E-mail: shijing81@gmc.edu.cn

【摘要】 神经病理性疼痛(NP)是由躯体感觉神经系统病变或疾病引起的疼痛,可导致运动、感觉和自主神经功能障碍,严重影响患者的生活质量。近年来NP的发病率呈逐年递增趋势,严重影响患者的生活质量,给家庭和社会带来很大负担。由于NP发病机制不明确,目前临床上尚无针对该疾病的特异性治疗方法。文章对NP的发病机制、诊断及治疗措施进行综述,以期对NP的防治提供一定的参考。

【关键词】 神经病理性疼痛; 发病机制; 诊断; 临床治疗**【中图分类号】** R441.1; R741**【文献标识码】** A

Research advances of neuropathic pain Shao Yi*, Lan Xin, Chen Yunfu, Shi Jing.* School of Anesthesia, Guizhou Medical University, Guizhou Province, Guiyang 550000, China

Funding program: National Natural Science Foundation of China (82060220); Basic Research Program of Guizhou Provincial Department of Science and Technology (ZK [2023] General 390)

Corresponding author: Shi Jing, E-mail: shijing81@gmc.edu.cn

【Abstract】 Neuropathic pain (NP) is a kind of pain caused by lesions or diseases of the somatosensory nervous system, which can lead to motor, sensory, and autonomic dysfunction and seriously affect the quality of life of patients. In recent years, the incidence of NP is increasing, which seriously affects the quality of life of patients and brings a great burden to families and society. Due to the unclear pathogenesis of NP, there is no specific treatment for this disease clinically. This review aims to provide some reference for the prevention and treatment of NP by summarizing the existing possible pathogenesis, diagnosis and treatment measures.

【Key words】 Neuropathic pain; Pathogenesis; Diagnosis; Clinical treatment

神经病理性疼痛(neuropathic pain, NP)是慢性疼痛的主要类型,被国际疼痛研究协会(International Association for Study of Pain, IASP)定义为“由躯体感觉神经系统病变或疾病引起的疼痛”^[1]。据流行病学研究,这种特殊疼痛影响全世界3%~17%的人群,不仅影响患者的生活质量,还增加了患者的经济负担^[2]。

根据最初受累的部位,这种特殊疼痛分为中枢性和外周性神经病理性疼痛,可由糖尿病、带状疱疹、创伤、癌症等诱发,在临床上表现为自发性疼痛(灼痛、刺痛、麻刺感),可伴有诱发性疼痛,尤其是轻触或寒冷时,疼痛通常为持续性且反复发作^[3-4]。目前NP具体机制尚不明确,药物治疗效果不佳且不良反应较多,因此给临床上防治该类疾病带来了极大的挑战。文章综述了近年来部分NP相关的文献,旨在从病理生理机制、诊断及治疗等方面较深入地认识NP,为临床防治提供一定的依据。

1 NP的分类

国际疾病分类(international classification of diseases, ICD)

第11版将NP分为外周和中枢来源2种^[5]。中枢性NP常由影响大脑、脑干或脊髓的疾病发展而来,包括中枢性脑卒中后疼痛、多发性硬化症、脊髓损伤等,且通常在中枢神经系统损伤后数月或数年发生^[6]。外周性NP多见于周围感觉神经系统通路的病变或疾病,如三叉神经痛、带状疱疹后神经痛、神经根病等^[7]。

1.1 中枢性NP 中枢性脑卒中后疼痛是由脑或脑干的脑血管病变、梗死或出血引起的,疼痛可能是自发的,也可能是诱发的,表现为痛觉过敏或异位痛^[4]。多发性硬化症是一种慢性炎症性疾病,可引起中枢神经系统脱髓鞘和轴突变性^[8]。老年人群中最常见的神经退行性疾病是帕金森病,常引起神经根痛和关节痛^[9]。

1.2 外周性NP 三叉神经痛是口面部神经性疼痛的一种表现,病变局限于三叉神经,疼痛通常突发突止,表现为电击样、刺痛或尖锐性疼痛^[10]。带状疱疹后神经痛通常表现为持久性剧烈疼痛,伴焦虑、失眠甚至抑郁,多常发生于三叉神经第一分支(眼分支)^[11]。神经根病是由累及颈椎、胸、腰椎或骶神经根

的病变或疾病引起的持续性或复发性疼痛,最常见于脊柱退行性改变,也可由创伤、肿瘤、感染、出血或缺血等引起^[4]。

2 NP 的发病机制

近年来的研究发现,NP 可能的发生机制主要包括离子通道的改变、中枢和外周敏化、神经炎性反应、中枢兴奋性和抑制性信号传导之间的不平衡等^[12-13]。

2.1 离子通道的改变 异位放电是指背根神经节和神经损伤部位的自发放电,是痛觉异常的电生理学基础,与多种离子通道的活动有关^[14]。当神经纤维受到损伤时,背根神经节的电压门控钠、钙通道表达增强,降低神经纤维和神经元的阈值,还能增强神经递质的释放,促进兴奋性和外周感觉神经元的异位放电,导致自发性疼痛^[2,15-16]。电压门控钠通道为外周感觉神经元兴奋性的关键调节因子,与 NP 有关的亚型包括 NaV1.3、NaV1.7、NaV1.8 和 NaV1.9,Nav1.3、Nav1.7 和 Nav1.8 等异位钠通道的增殖可能降低刺激阈值,引起异位放电,导致自发性疼痛^[17]。离子通道的过表达与伤害感受器的激活阈值降低以及异位放电等有关,为 NP 靶向离子通道治疗提供了新的思路。

2.2 疼痛信号改变和下行抑制系统 下行控制系统起源于脑干和中脑,由较高的中枢控制并形成内源性调节回路,被认为是多个神经网络中的重要环节^[18]。当周围神经发生病变时,感觉神经的电生理特性发生改变,进而导致中枢兴奋性和抑制性信号之间的不平衡,使抑制性中间神经元和下行控制系统受损^[2]。当大脑接收到异常信息时,对丘脑和皮质的投射发生改变,产生剧烈疼痛,此时从前脑区域投射出的信号经导水管周围灰质到达脑干,调节下行控制系统^[2]。研究表明下行控制系统兼具抑制性和易化性,抑制和易化之间的平衡是动态的,当环境、行为、情绪等变化时,动态平衡会被破坏。当离子型谷氨酸受体 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)和 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸(AMPA)的激活和基因表达发生变化时,延髓头端腹内侧神经元兴奋性降低,分别导致易化和抑制^[17]。神经损伤后,脊髓背角氯离子失调,导致内源性 5-羟色胺(5-HT)系统由下行抑制转变为下行易化,进而诱导 NP^[19]。

2.3 外周敏化和中枢致敏 当发生炎性反应或损伤时,外周和中枢会产生一系列神经病理变化,外周敏化和中枢致敏是 NP 患者痛觉超敏的主要原因。外周敏化是指伤害感受器被激活后表现出更高的兴奋性和敏感性,同时对有害刺激的反应阈值降低的情况,当发生局部炎性反应或外周神经损伤时,外周痛觉神经元的反应性增加,发生痛觉超敏^[20-21]。中枢敏化是一种由于反复的疼痛输入从而增加脊髓兴奋性的状态,在此过程中,伤害性感觉神经元能产生或增加自发活动,降低能激活神经元的外周刺激阈值,增加对阈上刺激的反应^[13]。在强烈的外周有害刺激、组织或神经损伤后,初级传入神经纤维和背角神经元的活性增加,导致突触兴奋性增强,从而加速中枢致敏^[15]。近年来尽管对外周和中枢敏化的机制有了一些探索,但其治疗仍然是一个具有挑战性的临床难题。

2.4 神经炎性反应 在 NP 中,神经炎性反应已被认为是其潜在的常见驱动因素^[22]。神经炎性反应可使朗格汉斯细胞增加,导致表皮内神经纤维的丧失,增强脊髓背角神经元的突触传递

和致敏,最终导致异常疼痛^[23-24]。随着研究的深入,目前通常认为神经细胞释放促炎因子和其他介质,促使炎性环境的形成,小胶质细胞作为中枢神经系统(central nervous system, CNS)的免疫细胞,是维持 CNS 环境稳态的主要细胞,已被证明能参与神经炎性反应的调节。当机体受到外界刺激时,脊髓小胶质细胞能做出迅速反应转变为激活状态,激活引起的炎性反应是 NP 的最关键原因^[25]。激活状态的小胶质细胞分为 M1 型(促炎表型)和 M2 型(抑炎表型),经典活化的小胶质细胞(M1 型)释放促炎因子和氧化代谢物,加剧炎性损伤;而替代活化的小胶质细胞(M2 型)分泌多种保护性和神经营养因子,清除细胞碎片,减轻局部炎性反应^[26-27]。因此,小胶质细胞活化亚型在神经炎性反应的发生发展中具有重要作用。核转录因子- κ B(nuclear transcription factor- κ B, NF- κ B)是一种重要的转录因子,该通路的激活可以通过调控小胶质细胞 M1 向 M2 型极化状态改变从而参与 NP 和炎性反应性痛觉过敏的过程^[28]。

3 NP 的诊断与治疗

3.1 诊断 大多数 NP 患者都存在多种类型的疼痛,包括自发性疼痛、持续或阵发性疼痛和诱发疼痛,使其诊断变得相对复杂。现阶段 NP 的诊断主要包括以下临床步骤:(1)相关神经系统病变的病史,包括疼痛部位与性质、痛性加重和缓解因素;(2)患者主诉的疼痛分布与疑似病变或疾病一致;(3)感觉变化区域与疼痛区域的范围不定,可小于、等于或超出疼痛范围。此外,应着重于体格检查,目的是发现可能提示感觉系统损伤的异常,主要是热感觉和/或机械感觉缺陷;(4)怀疑 NP 的患者,诊断需要验证性技术的辅助,如电生理学检查、神经影像学检查、量表等^[29-31]。

3.2 治疗 NP 的治疗是一项挑战,应侧重于缓解临床症状而不是治疗原发病。目前其治疗可分为药理学和非药理学治疗,药理学治疗包括一线治疗药物、二线治疗和三线治疗药物;非药理学治疗包括介入治疗、物理治疗和心理治疗。

3.2.1 药物治疗:一线药物包括三环类抗抑郁药(TCA)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)、抗惊厥药^[32]。TCA 适用于糖尿病周围神经病变、带状疱疹后遗神经痛和中枢性卒中后疼痛,镇痛的同时还能抗抑郁^[6]。加巴喷丁类药物能与电压门控钙通道的 α 2 δ 亚基结合,从而减少兴奋性神经递质的释放,可有效治疗糖尿病性神经病变和带状疱疹后遗神经痛等相关的 NP^[33-34]。当 TCA 和抗惊厥药在 NP 治疗中无效或禁忌使用时,可考虑 SNRIs,其能阻断 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取,减少疼痛信号。但也存在很多争议,如阿米替林可诱发认知障碍、行走障碍,对老年患者来说存在较大风险;加巴喷丁会诱发睡眠过度、眩晕等,并且对化疗诱发的 NP 无效;度洛西汀可诱发恶心、口干、便秘、头晕、嗜睡等^[32,35]。

二线药物包括利多卡因、辣椒素和曲马多^[36]。利多卡因是一种酰胺类局麻药,能阻断钠通道传递,从而抑制疼痛信号传递^[37]。辣椒素是来源于辣椒的一种天然化合物,可与伤害性纤维上的瞬时受体电位阳离子通道亚家族 V 成员 1(transient receptor potential cation channel subfamily V member 1, TRPV1)配体门控通道结合,最终导致 P 物质耗竭从而减轻疼痛敏感

性^[38]。8% 辣椒素贴剂在带状疱疹后遗神经痛的治疗中具有持续性疗效且较为安全^[39]。曲马多是一种弱 μ 阿片受体激动剂,适用于中到重度 NP,相较于其他阿片类药物,滥用的潜在风险较低,但仍可引起个体依赖^[40]。

三线治疗包括某些强效阿片类药物,但由于药物的滥用和成瘾性,已减少了阿片类药物的使用^[41]。近年来,A 型肉毒杆菌毒素因其单次治疗效用高,也被用于 NP 的治疗,其能抑制来自感觉神经的促炎介质和周围神经递质的释放,皮下注射对周围性 NP 有一定的效果^[42-44]。

目前,治疗 NP 所用的传统药物虽能缓解一定症状,但伴有各种不良反应,因此迫切需要有效且耐受性好的药物治疗。除以上药物外,还有一些其他药物用于 NP 治疗。氨溴索是溴己新的一种活性代谢物,能抑制 Nav1.8 通道的活性,降低伤害性神经元的兴奋性并抑制神经性疼痛传递,在推荐剂量范围内使用时,较为安全且耐受性良好^[45-46]。大麻二酚是一种天然非精神活性大麻素化合物,作用于位于中枢神经系统以及外周纤维上的大麻素受体,有抗炎镇痛等作用,且耐受性较好,严重不良反应较少^[47-48]。有研究表明,维生素 D 能有效缓解多种神经病理性疼痛,如糖尿病神经病变、带状疱疹性疼痛等,其能减少促炎因子释放,减轻炎症反应从而缓解疼痛^[49-50]。

3.2.2 非药物治疗:现有的药物治疗无法长期控制疼痛,还会产生耐药性,因此,非药物治疗越来越引发关注。其中,介入治疗是常用的方法,适用于难治性 NP,包括神经阻滞和硬膜外类固醇注射、神经射频消融和鞘内药物输注、神经刺激技术等^[51]。

神经阻滞注射是治疗慢性疼痛的有效方法,使用的药物包括局部麻醉药或联合阿片类药物、可乐定或类固醇^[51]。神经射频消融通过对目标部位施加电场或热脉冲,不会对神经造成任何永久性损伤^[52]。神经周围类固醇注射可暂时有效缓解压迫和创伤相关的周围神经病变的症状^[53]。临床上使用的神经电刺激方法主要包括脊髓电刺激、外周神经刺激、经皮电刺激、深部脑刺激^[43]。脊髓刺激通过引入低强度电信号刺激有髓鞘 A β 纤维,产生的非伤害性信号(A β 纤维)掩盖了伤害性信号(A δ 和 C 纤维)向大脑的传播,从而缓解疼痛^[20]。经颅磁刺激技术使用磁场刺激神经组织,适用于难治性 NP 患者^[54]。经皮神经调节疗法是一种将经皮神经电刺激和电针结合起来的镇痛疗法,在短期控制疼痛方面非常有效^[55]。

此外,有许多物理治疗可用于 NP 的管理,包括按摩、超声波、低频电流等;康复技术如针灸、镜面疗法和运动意象等也可用于该类患者,主要目的是减少疼痛、改善功能障碍,提高患者生活质量^[56]。由于 NP 持续时间长,还会造成患者运动功能丧失、焦虑、抑郁、睡眠不安,因此,在 NP 治疗过程中,心理治疗也是必不可少的治疗方式,且通常在药物或物理干预失败后进行^[2]。

4 展望

近年来 NP 在临床上越来越常见,不仅可由多种疾病诱发,还与癌症化疗药物的不良反应有关^[57]。由于 NP 发病机制不明确,给临床上的防治带来了很大的困难,目前针对该类疾病的处理大多仅局限于对症治疗,并且有较多药物不良反应。因

此, NP 在临床上是一个亟待解决的棘手问题。综上所述,未来深入探索 NP 发生的分子机制,为临床防治提供新的靶点可能会成为该研究方向的热点。

参考文献

- [1] Jensen TS,Baron R,Haanpaa M,et al. A new definition of neuropathic pain [J]. Pain,2011,152(10):2204-2205. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
- [2] Colloca L,Ludman T,Bouhassira D,et al. Neuropathic pain [J]. Nat Rev Dis Primers,2017,3:17002. DOI: 10.1038/nrdp.2017.2.
- [3] Rosenberger DC,Blechschnid V,Timmerman H,et al. Challenges of neuropathic pain: Focus on diabetic neuropathy [J]. J Neural Transm (Vienna),2020,127(4):589-624. DOI: 10.1007/s00702-020-02145-7.
- [4] Scholz J,Finnerup NB,Attal N,et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic neuropathic pain [J]. Pain,2019,160(1):53-59. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001365.
- [5] Finnerup NB,Kuner R,Jensen TS. Neuropathic pain: from mechanisms to treatment [J]. Physiol Rev,2021,101(1):259-301. DOI: 10.1152/physrev.00045.2019.
- [6] Gurba KN,Chaudhry R,Haroutounian S. Central neuropathic pain syndromes: Current and emerging pharmacological strategies [J]. CNS Drugs,2022,36(5):483-516. DOI: 10.1007/s40263-022-00914-4.
- [7] Szkol D,Tajti J,NyAiRi A,et al. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain [J]. Behav Neurol,2019,2019:8685954. DOI: 10.1155/2019/8685954.
- [8] Di Stefano G,Maarbjerg S,Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: From the clinical picture to the treatment options [J]. J Headache Pain,2019,20(1):20. DOI: 10.1186/s10194-019-0969-0.
- [9] Niu X,Bai L,Sun Y,et al. Mild traumatic brain injury is associated with effect of inflammation on structural changes of default mode network in those developing chronic pain [J]. J Headache Pain,2020,21(1):135. DOI: 10.1186/s10194-020-01201-7.
- [10] Bendtsen L,Zakrzewska JM,Heinskou TB,et al. Advances in diagnosis,classification,pathophysiology,and management of trigeminal neuralgia [J]. Lancet Neurol,2020,19(9):784-796. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30233-7.
- [11] Tang J,Zhang Y,Liu C,et al. Therapeutic strategies for postherpetic neuralgia: Mechanisms,treatments,and perspectives [J]. Curr Pain Headache Rep,2023. DOI: 10.1007/s11916-023-01146-x.
- [12] Duan YW,Chen SX,Li QY,et al. Neuroimmune mechanisms underlying neuropathic pain: The potential role of TNF- α -Necroptosis pathway [J]. Int J Mol Sci,2022,23(13):7191. DOI: 10.3390/ijms23137191.
- [13] Cui CX,Liu HY,Yue N,et al. Research progress on the mechanism of chronic neuropathic pain [J]. IBRO Neurosci Rep,2023,14:80-85. DOI: 10.1016/j.ibneur.2022.12.007.
- [14] 傅青雯,尤浩军,雷静. 神经病理性疼痛发生机制的研究进展 [J]. 生命科学研究,2023,27(2):139-146. DOI: 10.16605/j.cnki.1007-7847.2022.07.0176.
- [15] Meacham K,Shepherd A,Mohapatra DP,et al. Neuropathic pain: central vs. peripheral mechanisms [J]. Curr Pain Headache Rep,2017,

- 21(6):28. DOI: 10.1007/s11916-017-0629-5.
- [16] Alles SRA ,Smith PA. Etiology and pharmacology of neuropathic pain [J]. *Pharmacol Rev* ,2018 ,70 (2) : 315-347. DOI: 10.1124/pr.117.014399.
- [17] Cohen SP ,Mao J. Neuropathic pain: Mechanisms and their clinical implications [J]. *BMJ* 2014 ,348: f7656. DOI: 10.1136/bmj.f7656.
- [18] Bannister K ,Sachau J ,Baron R ,et al. Neuropathic pain: Mechanism-based therapeutics [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2020 ,60: 257-274. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021524.
- [19] Aby F ,Lorenzo LE ,Grivet Z ,et al. Switch of serotonergic descending inhibition into facilitation by a spinal chloride imbalance in neuropathic pain [J]. *Sci Adv* ,2022 ,8(30) : eabo0689. DOI: 10.1126/sciadv.abo0689.
- [20] Shinu P ,Morsy MA ,Nair AB ,et al. Novel therapies for the treatment of neuropathic pain: Potential and pitfalls [J]. *J Clin Med* ,2022 ,11(11) : 3002. DOI: 10.3390/jcm11113002.
- [21] Puja G ,Sonkodi B ,Bardoni R. Mechanisms of peripheral and central pain sensitization: Focus on ocular pain [J]. *Front Pharmacol* 2021 ,12: 764396. DOI: 10.3389/fphar.2021.764396.
- [22] Zhang LQ ,Gao SJ ,Sun J ,et al. DKK3 ameliorates neuropathic pain via inhibiting ASK1/JNK/p-38-mediated microglia polarization and neuroinflammation [J]. *J Neuroinflammation* ,2022 ,19(1) : 129. DOI: 10.1186/s12974-022-02495-x.
- [23] Zambusi A ,Ninkovic J. Regeneration of the central nervous system—principles from brain regeneration in adult zebrafish [J]. *World J Stem Cells* 2020 ,12(1) : 8-24. DOI: 10.4252/wjsc.v12.i1.8.
- [24] Hu X ,Leak RK ,Shi Y ,et al. Microglial and macrophage polarization—new prospects for brain repair [J]. *Nat Rev Neurol* ,2015 ,11(1) : 56-64. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.207.
- [25] Fiore NT ,Debs SR ,Hayes JP ,et al. Pain-resolving immune mechanisms in neuropathic pain [J]. *Nat Rev Neurol* 2023 ,19(4) : 199-220. DOI: 10.1038/s41582-023-00777-3.
- [26] Mantovani A ,Biswas SK ,Galdiero MR ,et al. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling [J]. *J Pathol* 2013 ,229(2) : 176-185. DOI: 10.1002/path.4133.
- [27] Wu CC ,Chang CY ,Tzeng CY ,et al. Preventive intrathecal injection of bupivacaine alleviated microglia activation and neuropathic pain in a rat model of chronic constriction injury [J]. *Int J Mol Sci* 2022 ,23(13) : 7197. DOI: 10.3390/ijms23137197.
- [28] Suzuki T ,Kohyama K ,Moriyama K ,et al. Extracellular ADP augments microglial inflammasome and NF- κ B activation via the P2Y12 receptor [J]. *Eur J Immunol* ,2020 ,50(2) : 205-219. DOI: 10.1002/eji.201848013.
- [29] Viswanath O ,Urits I ,Burns J ,et al. Central neuropathic mechanisms in pain signaling pathways: Current evidence and recommendations [J]. *Adv Ther* ,2020 ,37(5) : 1946-1959. DOI: 10.1007/s12325-020-01334-w.
- [30] Pedowitz EJ ,Abrams RMC ,Simpson DM. Management of neuropathic pain in the geriatric population [J]. *Clin Geriatr Med* 2021 ,37(2) : 361-376. DOI: 10.1016/j.cger.2021.01.008.
- [31] Hange N ,Poudel S ,Ozair S ,et al. Managing chronic neuropathic pain: recent advances and new challenges [J]. *Neurol Res Int* 2022 ,2022: 8336561. DOI: 10.1155/2022/8336561.
- [32] Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations [J]. *Rev Neurol (Paris)* 2019 ,175(1-2) : 46-50. DOI: 10.1016/j.neurol.2018.08.005.
- [33] Mcanally H ,Bonnet U ,Kaye AD. Gabapentinoid benefit and risk stratification: Mechanisms over myth [J]. *Pain Ther* ,2020 ,9(2) : 441-452. DOI: 10.1007/s40122-020-00189-x.
- [34] Meaadi J ,Obara I ,Eldabe S ,et al. The safety and efficacy of gabapentinoids in the management of neuropathic pain: A systematic review with meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Int J Clin Pharm* 2023 ,45(3) : 556-565. DOI: 10.1007/s11096-022-01528-y.
- [35] Ghayur MN. Potential adverse consequences of combination therapy with gabapentin and pregabalin [J]. *Case Rep Med* ,2021 ,2021: 5559981. DOI: 10.1155/2021/5559981.
- [36] Kankowski S ,Grothe C ,Haastert-Talini K. Neuropathic pain: spotlighting anatomy ,experimental models ,mechanisms ,and therapeutic aspects [J]. *Eur J Neurosci* ,2021 ,54(2) : 4475-4496. DOI: 10.1111/ejn.15266.
- [37] Varshney V ,Osborn J ,Chaturvedi R ,et al. Advances in the interventional management of neuropathic pain [J]. *Ann Transl Med* 2021 ,9(2) : 187. DOI: 10.21037/atm-20-6190.
- [38] Bernatoniene J ,Sciupokas A ,Kopustinskiene DM ,et al. Novel drug targets and emerging pharmacotherapies in neuropathic pain [J]. *Pharmaceutics* ,2023 ,15(7) : 1799. DOI: 10.3390/pharmaceutics15071799.
- [39] Bonezzi C ,Costantini A ,Crucchi G ,et al. Capsaicin 8% dermal patch in clinical practice: An expert opinion [J]. *Expert Opin Pharmacother* ,2020 ,21(11) : 1377-1387. DOI: 10.1080/14656566.2020.1759550.
- [40] Alshehri FS. Tapentadol: A review of experimental pharmacology studies ,clinical trials ,and recent findings [J]. *Drug Des Devel Ther* ,2023 ,17: 851-861. DOI: 10.2147/dddt.S402362.
- [41] Ray WA ,Chung CP ,Murray KT ,et al. Prescription of long-acting opioids and mortality in patients with chronic noncancer pain [J]. *Jama* ,2016 ,315(22) : 2415-2423. DOI: 10.1001/jama.2016.7789.
- [42] Safarpour Y ,Jabbari B. Botulinum toxin treatment of pain syndromes — an evidence based review [J]. *Toxicon* 2018 ,147: 120-128. DOI: 10.1016/j.toxicon.2018.01.017.
- [43] 喻信人 ,张婷婷 ,陈沛 ,等. 神经病理性疼痛治疗的研究进展 [J]. *同济大学学报: 医学版* ,2023 ,44(2) : 271-277. DOI: 10.12289/j.issn.1008-0392.22170.
- [44] Cavalli E ,Mammanna S ,Nicoletti F ,et al. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches [J]. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2019 ,33: 2058738419838383. DOI: 10.1177/2058738419838383.
- [45] Salat K ,Gryzlo B ,Kulig K. Experimental drugs for neuropathic pain [J]. *Curr Neuropharmacol* ,2018 ,16(8) : 1193-1209. DOI: 10.2174/1570159x16666180510151241.
- [46] Malerba M ,Ragnoli B. Ambroxol in the 21st century: Pharmacological and clinical update [J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* ,2008 ,4(8) : 1119-1129. DOI: 10.1517/17425255.4.8.1119.
- [47] Dos Santos R ,Veras F ,Netto G ,et al. Cannabidiol prevents chemo-

- therapy-induced neuropathic pain by modulating spinal TLR4 via endocannabinoid system activation [J]. *J Pharm Pharmacol* ,2023 ,75 (5) : 655-665. DOI: 10. 1093 /jpp/rgad023.
- [48] Chesney E ,Oliver D ,Green A ,et al. Adverse effects of cannabidiol: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Neuropsychopharmacology* ,2020 ,45 (11) : 1799-1806. DOI: 10. 1038 /s41386-020-0667-2.
- [49] Putz Z ,Tordai D ,HajdAo N ,et al. Vitamin D in the prevention and treatment of diabetic neuropathy [J]. *Clin Ther* ,2022 ,44 (5) : 813-823. DOI: 10. 1016/j. clinthera. 2022. 03. 012.
- [50] Marchesi N ,Govoni S ,Allegrì M. Non-drug pain relievers active on non-opioid pain mechanisms [J]. *Pain Pract* ,2022 ,22 (2) : 255-275. DOI: 10. 1111 /papr. 13073.
- [51] Szok D ,Tajti J ,Nyúri A ,et al. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain [J]. *Behav Neurol* ,2019 ,2019: 8685954. DOI: 10. 1155 /2019/8685954.
- [52] Liem L ,Russo M ,Huygen FJ ,et al. One-year outcomes of spinal cord stimulation of the dorsal root ganglion in the treatment of chronic neuropathic pain [J]. *Neuromodulation* ,2015 ,18 (1) : 41-49. DOI: 10. 1111 /ner. 12228.
- [53] Bhatia A ,Flamer D ,Shah PS. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis [J]. *Can J Anaesth* ,2015 ,62 (6) : 650-662. DOI: 10. 1007 /s12630-015-0356-5.
- [54] Krieg TD ,Salinas FS ,Narayana S ,et al. Computational and experimental analysis of TMS-induced electric field vectors critical to neuronal activation [J]. *J Neural Eng* ,2015 ,12 (4) : 046014. DOI: 10. 1088 /1741-2560/12/4/046014.
- [55] Gozani SN. Remote analgesic effects of conventional transcutaneous electrical nerve stimulation: A scientific and clinical review with a focus on chronic pain [J]. *J Pain Res* ,2019 ,12: 3185-3201. DOI: 10. 2147 /jpr. S226600.
- [56] Moisset X ,Bouhassira D ,Avez Couturier J ,et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations [J]. *Rev Neurol (Paris)* ,2020 ,176 (5) : 325-352. DOI: 10. 1016/j. neurol. 2020. 01. 361.
- [57] Flatters SJ L ,Dougherty PM ,Colvin LA. Clinical and preclinical perspectives on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) : A narrative review [J]. *Br J Anaesth* ,2017 ,119 (4) : 737-749. DOI: 10. 1093 /bja/aex229.

(收稿日期: 2023 - 11 - 22)

(上接 490 页)

(c. 933 G > T; p. Arg311Ser) ,其是否致病(单独或联合致病变异而使病情加重) 则需要进一步分析临床随访和家系基因检测结果 ,受检者的兄弟姐妹及其他有相似临床症状的直系亲属同时检测该变异 ,有助进一步分析此基因变异与疾病的相关性。

迄今为止 ,对于 XLID 患儿无特效治疗方法 ,以对症治疗、康复功能训练治疗为主。对于身高偏矮者可考虑使用重组人生长激素治疗 ,可促进身高增长^[11]。本例患儿家长无促生长治疗意愿 ,故现给予康复对症治疗。

通过报道此例患儿 ,从遗传学角度明确了其病因 ,扩大了 HUWE1、KDM5C 基因的变异谱。但仍需要继续收集其相关资料 ,加强对此病的认识 ,以便将来更快识别 HUWE1 基因突变及 KDM5C 基因突变的个体 ,明确与该基因相关的表型 ,帮助临床工作中对于此类患儿的早发现及精准诊断 ,减少临床误诊和漏诊 ,以及为家系的产前诊断提供参考。

参考文献

- [1] Richards S ,Aziz N ,Bale S ,et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology [J]. *Genet Med* ,2015 ,17 (5) : 405-424. DOI: 10. 1038 /gim. 2015. 30.
- [2] Shoubbridge C ,Tarpey PS ,Abidi F ,et al. Mutations in the guanine nucleotide exchange factor gene IQSEC2 cause nonsyndromic intellectual disability [J]. *Nat Genet* ,2010 ,42 (6) : 486-488. DOI: 10. 1038 /ng. 588.
- [3] 彭继苹 ,刘芳 ,谢华 ,等. X 染色体变异对男性精神发育迟滞致病性的研究进展 [J]. *遗传* ,2017 ,39 (6) : 455-468. DOI: 10. 16288 /j. yczs. 16-407.
- [4] Bosshard M ,Aprigliano R ,Gattiker C ,et al. Impaired oxidative stress response characterizes HUWE1-promoted X-linked intellectual disability [J]. *Sci Rep* ,2017 ,7 (1) : 15050. DOI: 10. 1038 /s41598-017-15380-y.
- [5] Moortgat S ,Berland S ,Aukrust I ,et al. HUWE1 variants cause dominant X-linked intellectual disability: A clinical study of 21 patients [J]. *Eur J Hum Genet* ,2018 ,26 (1) : 64-74. DOI: 10. 1038 /s41431-017-0038-6.
- [6] Taylor JC ,Martin HC ,Lise S ,et al. Factors influencing success of clinical genome sequencing across a broad spectrum of disorders [J]. *Nat Genet* ,2015 ,47 (7) : 717-726. DOI: 10. 1038 /ng. 3304.
- [7] Miller KA ,Twigg SR ,McGowan SJ ,et al. Diagnostic value of exome and whole genome sequencing in craniosynostosis [J]. *J Med Genet* ,2017 ,54 (4) : 260-268. DOI: 10. 1136 /jmedgenet-2016-104215.
- [8] Liefke R ,Oswald F ,Alvarado C ,et al. Histone demethylase KDM5A is an integral part of the core Notch-RBP-J repressor complex [J]. *Genes Dev* ,2010 ,24 (6) : 590-601. DOI: 10. 1101 /gad. 563210.
- [9] Guerra JVS ,Oliveira-Santos J ,Oliveira DF ,et al. DNA methylation fingerprint of monozygotic twins and their singleton sibling with intellectual disability carrying a novel KDM5C mutation [J]. *Eur J Med Genet* ,2020 ,63 (3) : 103737. DOI: 10. 1016/j. ejmg. 2019. 103737.
- [10] Hatch HAM ,O'Neil MH ,Marion RW ,et al. Caregiver-reported characteristics of children diagnosed with pathogenic variants in KDM5C [J]. *Am J Med Genet A* ,2021 ,185 (10) : 2951-2958. DOI: 10. 1002 /ajmg. a. 62381.
- [11] Friez MJ ,Brooks SS ,Stevenson RE ,et al. HUWE1 mutations in Juberg-Marsidi and Brooks syndromes: The results of an X-chromosome exome sequencing study [J]. *BMJ Open* ,2016 ,6 (4) : e009537. DOI: 10. 1136 /bmjopen-2015-009537.

(收稿日期: 2023 - 10 - 09)